

「全組織細胞イメージング/分子病態解析」

橋本 均（薬学研究科），長原 一（D3 センター），中島 悠太（D3 センター）

1. 研究の背景

脳内では、多数の神経細胞で構成される神経回路の情報伝達を介して、様々な脳領域が相互に連絡し、情報の処理・統合が行われている。脳の情報処理や脳疾患のメカニズムを理解するためには、個々の神経細胞の活性化に伴うネットワーク間の情報伝達の変化を、体系的に捉えることが重要である。そこでこれまで、高速・高精細に全脳をイメージングする顕微鏡装置 FAST を開発し^[1,2]、疾患モデル脳等の構造や活動を網羅的でアンバイアスに個体間比較する解析系を構築し、これを用いた研究を実施してきた[3-5]。

2. 研究の目的

社会性行動は、脳の多くの領域で構成される広範なネットワークによって制御されていることが知られている。その中で前帯状皮質（ACC）は、社会性行動に関与するいくつかの脳領域と相互接続されたハブ領域として機能している。本研究は、マウスの社会性行動において、社会的刺激に応答する ACC の神経細胞の亜集団の役割を解析することを目的とした[6]。

3. 研究の方法

3.1 動物実験

実験には、7-10 週齢の成体雄性 C57BL/6 N マウス（SLC）を用いた。すべての動物飼育および取り扱い手順は、大阪大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

3.2 神経活動操作

神経活動操作は、活動依存的な抑制性の designer receptors exclusively activated by designer drugs（DREADD）の発現系を用いて実施した。

3.3 免疫組織化学

免疫組織化学は、間接法を用いた常法に従って実施した。

3.4 その他

上記とそれら以外の方法の詳細は、引用文献^[6]に記載の通りである。

4. 研究成果

本研究によって、ACC のニューロンの亜集団が社会的刺激によって活性化されること、この ACC ニューロンの社会的刺激応答性の亜集団をサイレンシングすると、自発運動量や不安様行動に影響を与えることなく、社会的相互作用が障害された（図 1）[6]。

この知見は、社会性行動における ACC の社会的刺激応答性ニューロンの亜集団の重要性と、ACC の機能低下が社会性行動の障害と関連することを示すものである[6]。

様々な脳領域をつなぐハブとしての ACC の役割を考慮すると、本研究で見出された ACC ニューロンの亜集団は、社会性行動を制御する神経回路レベルのメカニズムを解明するための有望な標的となる可能性が考えられる[6]。

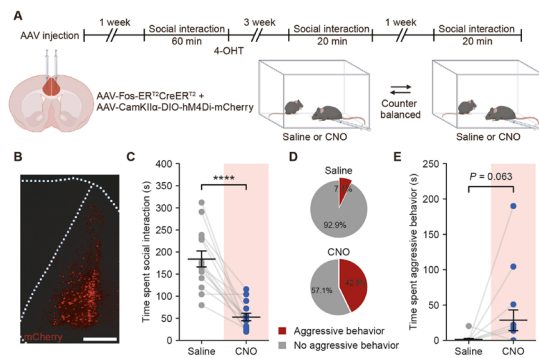


図1 前帯状皮質 (ACC) ニューロンの社会的刺激応答性亜集団の化学遺伝学的サイレンシングによる社会的相互作用の低下 (引用文献^[6]より)

引用文献

- [1] Seiriki K, Kasai A, Hashimoto T, Schulze W, Niu M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Inoue KI, Uezono S, Takada M, Naka Y, Igarashi H, Tanuma M, Waschek JA, Ago Y, Tanaka KF, Hayata-Takano A, Nagayasu K, Shintani N, Hashimoto R, Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Yabe H, Nagai T, Fujita K, Matsuda T, Takuma K, Baba A, [Hashimoto H](#). High-speed and scalable whole-brain imaging in rodents and primates. *Neuron* 96:1085-1100.e6, 2017
- [2] Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T, Niu M, Tanuma M, Igarashi H, Yamaura K, Hayata-Takano A, Ago Y, [Hashimoto H](#). Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST. *Nat Protoc* 14, 1509-1529, 2019
- [3] Niu M, Kasai A, Tanuma M, Seiriki K, Igarashi H, Kuwaki T, Nagayasu K, Miyaji K, Ueno H, Tanabe W, Seo K, Yokoyama R, Ohkubo J, Ago Y, Hayashida M, Inoue KI, Takada M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Kaneko S, Okuno H, Yamanaka A, [Hashimoto H](#).

Clastrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses. *Sci Adv* 8:eabi6375, 2022

- [4] Endo F, Kasai A, Soto JS, Yu X, Qu Z, [Hashimoto H](#), Gradinaru V, Kawaguchi R, Khakh BS. Molecular basis of astrocyte diversity and morphology across the CNS in health and disease. *Science* 378:eadc9020, 2022
- [5] Yokoyama R, Ago Y, Igarashi H, Higuchi M, Tanuma M, Shimazaki Y, Kawai T, Seiriki K, Hayashida M, Yamaguchi S, Tanaka H, Nakazawa T, Okamura Y, Hashimoto K, Kasai A, [Hashimoto H](#). (R)-ketamine restores anterior insular cortex activity and cognitive deficits in social isolation-reared mice. *Mol Psychiatry* 29:1406-1416, 2024
- [6] Kitagawa K, Takemoto T, Seiriki K, Kasai A, [Hashimoto H](#), Nakazawa T. Socially activated neurons in the anterior cingulate cortex are essential for social behavior in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 726:150251, 2024

発表論文等

〔雑誌論文〕

- ① Ichimura T, Kakizuka T, Taniguchi Y, Ejima S, Sato Y, Itano K, Seiriki K, [Hashimoto H](#), Sugawara K, Itoga H, Onami S, Nagai T. Volumetric trans-scale imaging of massive quantity of heterogeneous cell populations in centimeter-wide tissue and embryo. *Elife* 13:RP93633, 2025
- ② Kitagawa K, Takemoto T, Seiriki K, Kasai A, [Hashimoto H](#), Nakazawa T. Socially activated neurons in the anterior cingulate cortex are essential for social behavior in

mice. Biochem Biophys Res Commun 726:150251, 2024

- ③ Kojima L, Seiriki K, Rokujo H, Nakazawa T, Kasai A, Hashimoto H. Optimization of AAV vectors for transactivator-regulated enhanced gene expression within targeted neuronal populations. iScience 27:109878, 2024
- ④ Yokoyama R, Ago Y, Igarashi H, Higuchi M, Tanuma M, Shimazaki Y, Kawai T, Seiriki K, Hayashida M, Yamaguchi S, Tanaka H, Nakazawa T, Okamura Y, Hashimoto K, Kasai A, Hashimoto H. (R)-ketamine restores anterior insular cortex activity and cognitive deficits in social isolation-reared mice. Mol Psychiatry 29:1406-1416, 2024

〔学会発表〕

- ① 橋本均, 第 47 回日本分子生物学会年会 シンポジウム 3D 空間オミクス/3D spatial single-cell omics 三次元空間一細胞オミクス計測へ向けて「全脳イメージングを用いた神経機能と脳構造の統合的解析」2024/11/27
- ② 橋本均, 第 32 回日本運動生理学会大会 シンポジウム 運動生理学を理解する為の研究手法“cutting edge”と“fusion” 「高速・高精細脳イメージング技術の開発と応用」2024/8/22
- ③ 橋本均, NEURO2024 (第 47 回日本神経科学大会, 第 67 回日本神経化学学会大会, 第 46 回日本生物学的精神医学会年会, 第 8 回アジアオセアニア神経科学連合コンgres), 特別講演「トランススケールイメージングを用いた脳疾患の病態解析」2024/7/25
- ④ Kohei Kitagawa, Tomoya Takemoto, Kaoru Seiriki, Atsushi Kasai, Hitoshi Hashimoto, Takanobu Nakazawa ,

CINP2024 「POGZ mutant mouse model of autism spectrum disorder shows abnormal neural activity in the anterior cingulate cortex during social behavior」 2024/5/26

〔外部資金〕

- ① R6-R7, 科学研究費助成金 挑戦的萌芽, 「超高精細顕微鏡画像と AI を用いた疾患モデル脳の病態解析技術の開発」, 24K22022, (代表)橋本均
- ② R5-R7, 科学研究費助成金 基盤 A, 「ヒト精神疾患のバイオタイプにアプローチする疾患モデル脳の構造・機能解析と創薬」, 23H00395, (代表)橋本均
- ③ R4-R8, AMED 生命科学・創薬研究支援基盤事業 BINDS, 「創薬サイエンス研究支援基盤の統合による創薬イノベーションの加速」, 23ama121054, (代表)辻川和丈, (分担)橋本均